Aus der medizinischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Orientierende Prüfungen über die eosinopenischen Effekte des 16-Methylenprednisolonmonophosphates, des Dexamethasonnatriumhemisulfates, des Paramethasons und des 6α - Fluorprednisolons.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

KLAUS HAEBERLEIN

Ludwigshafen/Rh.

~~1966~~
1967

1967 M 71

Aus der medizinischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Orientierende Prüfungen über die eosinopenischen Effekte des 16-Methylenprednisolonmonophosphates, des Dexamethasonnatriumhemisulfates, des Paramethasons und des 6∝ - Fluorprednisolons.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

KLAUS HAEBERLEIN

Ludwigshafen/Rh.

1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. med. K. G. Ober
Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1967

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0044

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite:
Einleitung	1
Methodik	2
Ergebnisse	3 - 5
Diskussion	6 - 7
Tabellen	8 - 20
Abbildungen	21 - 23
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	25

E I N L E I T U N G

Neben den üblichen pharmakologischen tierexperimentellen Testungen haben auch die Eosinophilenteste beim Menschen gewissen Aufschluß über die Wirkungsdauer sowie Wirkungsintensität der verschiedenen Glukokortikoide erbracht.

Die vergleichenden Prüfungen besitzen allerdings nur dann einen Aussagewert, wenn sie jeweils an einem Kollektiv von mindestens zehn Versuchspersonen vorgenommen werden (9).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte nun neben einem Muskelrelaxans mit und ohne Glukokortikoid-Zusatz die Eosinophilenreaktion nach verschiedenen Applikationsweisen gleicher Mengen 16-Methylenprednisolonmonophosphat geprüft werden. Der gleiche Ester wurde hierbei sowohl intravenös als auch intramuskulär, oral und rectal angewandt. Außerdem sollte die orale Wirksamkeit des üblicherweise intravenös applizierten Dexamethasonnatriumhemisulfats untersucht werden. Schließlich wurden Paramethason sowie 6α-Fluorprednisolon, letzteres in zwei verschiedenen Dosierungen in die Testung der eosinopenischen Effekte einbezogen.

Die Wirkungen der einzelnen Derivate, insbesondere bei verschiedenen Applikationsweisen, sollten mit denen früherer Testungen einer größeren Reihe von Glukokortikoiden und deren Estern verglichen werden.

M E T H O D I K

Die orientierenden Eosinophilenteste kamen jeweils bei Kollektiven von zehn Versuchspersonen zur Anwendung. Nach Abnahme des Nüchternwertes des Kapillarblutes zur Bestimmung der Eosinophilen wurden die zu testenden Substanzen appliziert. Vier, acht und 24 Stunden nach oraler, rectaler, intramuskulärer oder intravenöser Applikation verschiedener Verbindungen wurde erneut die Anzahl der eosinophilen Leukozyten im peripheren Blut überprüft.

In Tabelle I sind die geprüften Substanzen, verabreichte Dosen und die Applikationsweisen angegeben. Sämtliche Bestimmungen wurden mit der Fuchs-Rosenthal Zählkammer (1,5)vorgenommen und die Ergebnisse mit dem üblichen t-Test ausgewertet.

E R G E B N I S S E

Bei oraler Verabreichung von 200 mg 1 Phenyl-4-n-butyl 3,5-dioxo-pyrazolidin, 300 mg γ-Phenylpropylcarbamat, 400 mg 1 Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylpyrazolon-(5) (Muskelrelaxans) und 2,5 mg Prednisolon, sanken die Eosinophilenwerte nach 4 Stunden auf 90,4 % des Ausgangswertes. Der 8 Stundenwert blieb mit 90,5 % etwa unverändert.

In der zweiten Testgruppe, die das gleiche Muskelrelaxans ohne zusätzliches Glukokortikoid verabreicht bekam, wurde nach 4 Stunden Absinken der Eosinophilenzahl auf 81,9 % beobachtet. Nach 8 Stunden stieg sie wieder auf 97,5 %. Nach 24 Stunden war mit 96,1 % der Ausgangswert erreicht. Ein eosinopenischer Effekt des Muskelrelaxans mit und ohne Zusatz kleiner Glukokortikoiddosen ließ sich statistisch nicht sichern.

Die dritte Testgruppe erhielt eine Dosis von 25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat intravenös injiziert. Die größte Eosinophilendepression konnte nach 4 Stunden festgestellt werden. Die Zahl sank auf 26,3 % ($P < 0{,}0005$), stieg nach 8 Stunden wieder auf 41,9 % ($P < 0{,}025$) an und war nach 24 Stunden mit 96,1 % fast auf der Höhe des Ausgangswertes.

Beim vierten Testkollektiv wurden 25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat intramuskulär injiziert. Nach 4 Stunden waren die Eosinophilenmittelwerte auf 23,5 % ($P < 0{,}0005$) abgesunken. Das Minimum konnte nach 8 Stunden beobachtet werden. Nach dieser Zeit wurden nur noch 22,9 % ($P < 0{,}0025$) des Nullwertes errechnet. Auch nach 24 Stunden war die Ausgangszahl mit 77,1 % noch deutlich unterschritten, eine statistische Sicherung war allerdings nicht mehr vorhanden.

Der fünften Testgruppe wurden 25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat oral verabreicht, der 4 Stundenwert zeigte eine Verminderung der Eosinophilen auf 28,9 % ($P < 0,0005$). Auch bei dieser Gruppe wurde das Minimum von 15,6 % ($P < 0,0005$) erst nach 8 Stunden festgestellt. Der 24 Stundenwert erreichte mit 93,3 % beinahe die Ausgangszahl.

Bei der sechsten Versuchsreihe erhielten die Testpersonen 25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat rectal als Klistier appliziert. Mit 28,2 % ($P < 0,01$) konnte hier nach 4 Stunden das Minimum beobachtet werden. Nach 8 Stunden war die Eosinophilenzahl wieder auf 37,3 % ($P < 0,025$) angestiegen. Aber nach 24 Stunden war, ähnlich wie bei intramuskulärer Applikation, mit 74,6 % der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Ein weiteres Kollektiv, das 15 mg Dexamethasonnatriumhemisulfat oral erhielt, zeigte einen Abfall der Eosinophilen auf 64,1 % des Nullwertes. Er sank nach 8 Stunden noch weiter auf 58,1 %. Auch der 24 Stundenwert lag mit 62,1 % auffallend niedrig, was gewisse Hinweise für einen Depoteffekt dieses Dexamethasonesters bietet.

Nur ein Zehntel dieser Dexamethasonnatriumhemisulfatdosis, nämlich 1,5 mg oral, bekam die achte Gruppe verabreicht. Die Anzahl der Eosinophilen war nach 4 Stunden schwach auf 84,5 % gefallen. Fast genau so hoch lag mit 84,8 % der 8 Stundenwert. Nach 24 Stunden war mit 96,1 % der Ausgangswert beinahe wieder erreicht.

Ein nur schwacher eosinopenischer Effekt konnte nach oraler Gabe von 4 mg Paramethason bei der neunten Gruppe festgestellt werden. Nach 4 Stunden war die Eosinophilenzahl auf 81,8 % gesunken. Als Minimum wurden nach 8 Stunden 71,4 % errechnet. Auch bei dieser Substanz wurde ein leichter Depoteffekt beobachtet. Der 24 Stundenwert blieb 13 % unter dem Nullwert.

Das zehnte Testkollektiv erhielt 1,5 mg 6α -Fluorprednisolon oral. Trotz dieser geringen Dosierung sank die Eosinophilenzahl nach 4 Stunden auf 74,3 % und stieg nach 8 Stunden wieder an auf 83,5 %. Der 24 Stundenwert erreichte mit 98,3 % nahezu den Ausgangswert.

Eine dreifache Dosis, das heißt 4,5 mg der selben Substanz erhielt die elfte Testgruppe. Nach 4 Stunden war die Eosinophilenzahl auf 26,7 % ($P < 0,01$) gesunken. Nach 8 Stunden konnte das Minimum von 26,4 % ($P < 0,01$) errechnet werden. Der 24 Stundenwert betrug nur 84,7 % des Ausgangswertes.

D I S K U S S I O N

Während für bestimmte Antiphlogistika, wie etwa das Diphenylbutazon, durch hemmende Effekte auf den Kortisolabbau eine verstärkte beziehungsweise protrahierte Wirkung diskutiert wird (3, 4), dürfte dies für Muskelrelaxantien nicht zutreffen. Jedenfalls konnte die glukokortikoidbedingte Eosinopenie durch ein Muskelrelaxans nicht beeinflußt werden. Eventuelle Einflüsse auf den Antiphlogismus oder die Muskelrelaxation werden hierbei nicht berührt, da keine Parallele zwischen Eosinopenie und den erwähnten beiden pharmakologischen Effekten besteht.

Bei Prüfung des Einflusses unterschiedlicher Applikationsweisen gleicher Dosen von 16-Methylenprednisolonmonophosphat auf die Eosinophilen Leukozyten, fanden sich Anhaltspunkte für eine rasche Resorption dieses Esters bei intramuskulärer, aber auch bei rectaler und oraler Anwendung. Bemerkenswerterweise fand sich die kürzeste Wirkungsdauer nach intravenöser und rectaler Applikation, während bei der intramuskulären und insbesondere bei der oralen Anwendung eine protrahierte Eosinopenie beobachtet werden konnte. Inwieweit hierfür eine unterschiedliche Metabolisierung verantwortlich gemacht werden kann, muß noch offen bleiben. Immerhin konnte in früheren Untersuchungen gezeigt werden, daß bei oraler und rectaler Anwendung eine andere prozentuale Verteilung der einzelnen Metabolitfraktionen des 16-Methylenprednisolon zustande kommt (2). Darüberhinaus bestätigen die vorliegenden Befunde bereits frühere Beobachtungen, wonach zahlreiche Glukokortikoide und ihre Ester grundsätzlich rectal resorbiert werden können (8,9,10).

Entsprechend den tierexperimentellen und klinischen Prüfungsergebnissen (7) hatte das Dexamethasonnatrium-hemisulfat auch bei oraler Anwendung einen Depoteffekt gezeigt, obwohl dieser Glukokortikoidester wasserlöslich ist. Damit zeigt sich, ebenso wie beim 16-Methylenprednisolonmonophosphat, daß auch intravenös applizierbare wasserlösliche Glukokortikoidester bei oraler Anwendung resorbiert werden können. Hierbei bleibt allerdings noch die Frage zu klären, ob die Aufspaltung der jeweiligen C21-Ester vor oder erst nach der Resorption erfolgt. Nach bisherigen orientierenden Versuchen erscheint zumindest ein Teil bestimmter Glukokortikoidester unverändert im Blut.

Der relativ geringe eosinopenische Effekt von 4 mg Paramethason oral dürfte im wesentlichen in einer unterschiedlichen Pharmakodynamik dieses Glukokortikoids zu suchen sein. Es zeigt sich, daß 6α-Fluorprednisolon im Eosinophilentest wesentlich stärker wirksam ist als Paramethason, wobei allerdings die Wirkungsdauer, zumindest niedriger Dosen, relativ kurz war. Die Wirkungsintensität von 4,5 mg 6α-Fluorprednisolon oral entsprach schließlich in etwa einer Dosis von 25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat intramuskulär.

Im Zusammenhang mit klinischen Untersuchungen stellt somit der Eosinophilentest eine gewisse Ergänzung dar, wobei sich insbesondere Hinweise für die Wirkungsdauer und damit den zeitlichen Ablauf eines Glukokortikoid-Effektes bieten.

T A B E L L E I

Hersteller	Substanz	Menge	Applikationsweise
Asche Hamburg-Altona	1-Phenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin -Phenylpropylcarbamat 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon-(5) + Prednisolon	200 mg 300 mg 400 mg 2,5 mg	oral
Asche Hamburg-Altona	1-Phenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin -Phenylpropylcarbamat 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon-(5)	200 mg 300 mg 400 mg	oral
Merck AG. Darmstadt	16-Methylenprednisolon-monophosphat	25 mg	i.v.
Merck AG. Darmstadt	16-Methylenprednisolon-monophosphat	25 mg	i.m.
Merck AG. Darmstadt	16-Methylenprednisolon-monophosphat	25 mg	oral
Merck AG. Darmstadt	16-Methylenprednisolon-monophosphat	25 mg	rectal
Schering AG. Berlin	Dexamethasonnatriumhemi-sulfat	15 mg	oral
Schering AG. Berlin	Dexamethasonnatriumhemi-sulfat	1,5 mg	oral
Chemie Gruenenthal Stolberg/Rhld.	Paramethason	4 mg	oral
Farbwerke Hoechst Frankfurt-Hoechst	6α-Fluorprednisolon	1,5 mg	oral
Farbwerke Hoechst Frankfurt-Hoechst	6α-Fluorprednisolon	4,5 mg	oral

T A B E L L E II

1-Phenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin 200 mg
-Phenylpropylcarbamat 300 mg
1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylpyrazolon-(5) 400 mg
(Muskelrelaxans) + 2,5 mg Prednisolon oral

Nullwert	4 Std.	8 Std.
28	20	20
131	100	144
103	156	121
175	115	78
262	206	162
-	-	-
109	37	53
44	56	87
25	34	34
62	125	143
Summe: 939	849	851
Mittelwert: 93,9	84,9	85,1
P: -	-	-

T A B E L L E III

1-Phenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin 200 mg
-Phenylpropylcarbamat 300 mg
1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylpyrazolon-(5) 400 mg
(Muskelrelaxans ohne GCC)

	Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
	65	47	50	37
	162	97	190	197
	66	81	66	69
	40	38	22	22
	281	133	156	215
	125	115	134	134
	190	162	206	200
	228	253	294	200
	44	40	38	46
	22	34	34	25
Summe:	1223	1000	1190	1145
Mittelwert:	122,3	100	119	114,5
P:	-	-	-	-

T A B E L L E IV

16-Methylenprednisolonmonophosphat

25 mg i.m.

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
100	31	18	96
150	40	62	103
115	21	6	96
115	15	9	90
156	62	59	97
450	130	128	370
218	28	50	163
69	16	9	19
65	19	12	40
130	9	6	103
Summe: 1568	371	359	1177
Mittelwert: 156,8	37,1	35,9	117,7
P:	0,0005	0,0025	-

T A B E L L E V

16-Methylenprednisolonmonophosphat

25 mg i.v.

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
230	40	130	200
197	69	47	162
40	-	-	51
209	84	97	153
180	12	53	128
59	15	6	33
312	159	275	328
334	56	88	356
175	18	43	178
178	31	22	153
Summe: 1814	484	761	1742
Mittelwert: 181,4	48,4	76,1	174,2
P:	0,0005	0,025	-

T A B E L L E VI

16-Methylenprednisolonmonophosphat

25 mg oral

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
78	9	7	81
59	37	3	56
134	84	56	128
46	28	-	90
80	6	9	50
78	19	34	97
140	31	25	147
38	22	3	40
56	18	-	44
188	9	-	131
Summe: 897	263	137	844
Mittelwert: 89,7	26,3	13,7	84,4
P:	0,0005	0,0005	-

T A B E L L E VII

16-Methylenprednisolonmonophosphat

25 mg rectal

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
116	25	53	75
494	90	150	440
78	31	31	47
47	28	25	37
97	12	25	69
125	59	81	72
381	75	65	203
150	100	100	147
84	28	43	81
200	56	84	153
Summe: 1772	504	657	1324
Mittelwert: 177,2	50,4	65,7	132,4
P:	0,01	0,025	-

T A B E L L E VIII

Dexamethasonnatriumhemisulfat, 15 mg oral

	Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
	353	175	150	140
	128	69	50	84
	28	25	16	13
	25	13	13	16
	220	159	97	73
	118	44	40	66
	153	103	103	62
	128	75	88	144
	69	69	59	84
	1262	853	825	862
Summe:	2484	1585	1441	1544
Mittelwert:	248,4	158,5	144,1	154,4
P:	-	-	-	-

T A B E L L E IX

Dexamethasonnatriumhemisulfat, 1,5 mg oral

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
150	103	125	134
31	28	28	34
172	144	141	212
103	91	81	81
22	22	13	19
150	112	112	125
138	125	159	168
78	66	53	72
128	119	103	84
62	56	59	59
Summe: 1034	866	874	988
Mittelwert: 103,4	86,6	87,4	98,8
P:	-	-	-

T A B E L L E X

Paramethason 4 mg oral

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
181	128	81	137
103	69	72	81
191	194	144	181
47	34	22	28
447	356	247	400
34	28	22	34
59	62	59	62
171	115	134	112
53	21	31	62
256	250	284	256
Summe: 1542	1257	1096	1335
Mittelwert: 154,2	125,7	109,6	133,5
P: -	-	-	-

T A B E L L E XI

6α-Fluorprednisolon 1,5 mg oral

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
84	62	81	65
253	165	152	221
44	28	44	47
31	25	34	28
100	65	84	103
131	94	103	125
256	219	228	265
184	134	184	200
88	84	78	106
34	19	19	25
Summe: 1205	895	1007	1185
Mittelwert: 120,5	89,5	101	118,5
P: -	-	-	-

T A B E L L E XII

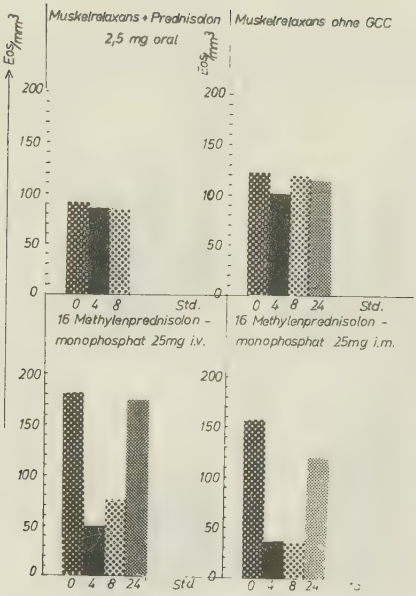
6α-Fluorprednisolon 4,5 mg oral

Nullwert	4 Std.	8 Std.	24 Std.
156	28	19	75
81	16	9	69
72	59	41	78
97	19	16	78
222	62	75	203
84	12	16	81
128	94	166	172
53	19	25	41
516	88	19	291
159	19	28	137
Summe: 1568	416	414	1325
Mittelwert : 156,8	41,6	41,4	132,5
P :	0,01	0,01	-

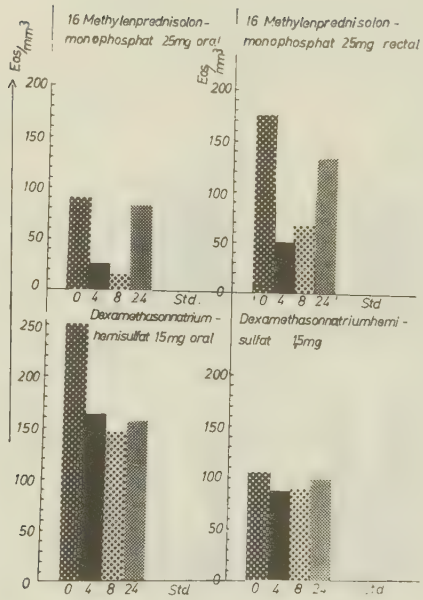
T A B E L L E XIII

Prozentuale Werte der Änderung der Eosinophilenzahl

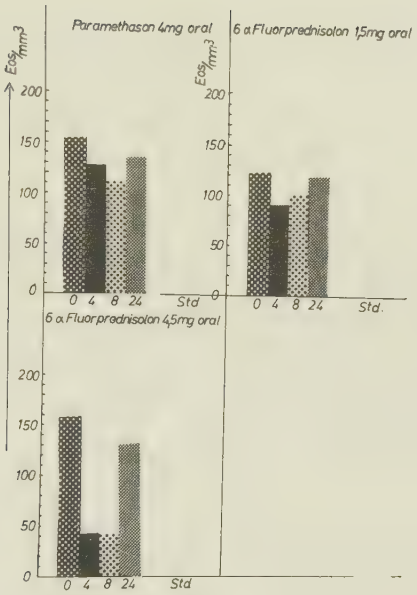
Substanz	nach 4 Std.	nach 8 Std.	nach 24 Std.
Muskelrelaxans + Prednisolon 2,5 mg	90,4 %	90,5 %	
Muskelrelaxans	81,9 %	97,5 %	94,3 %
16-Methylenprednisolon-monophosphat 25 mg i.v.	26,3 %	41,9 %	96,1 %
16-Methylenprednisolon-monophosphat 25 mg i.m.	23,5 %	22,9 %	77,1 %
16-Methylenprednisolon-monophosphat 25 mg oral	28,9 %	15,6 %	93,3 %
16-Methylenprednisolon-monophosphat 25 mg rectal	28,2 %	37,3 %	74,6 %
Dexamethasonnatriumhemisulfat 15 mg	64,1 %	58,1 %	62,1 %
Dexamethasonnatriumhemisulfat 1,5 mg	84,5 %	84,8 %	96,1 %
Paramethason	81,8 %	71,8 %	87,0 %
6α-Fluorprednisolon 1,5 mg	74,3 %	83,5 %	98,3 %
6α-Fluorprednisolon 4,5 mg	26,7 %	26,4 %	84,7 %



Mittelwerte der Eosinophilen von zehn Versuchspersonen eines nicht ausgewählten Kollektivs vor und 4, 8 sowie 24 Stunden nach oraler Gabe eines Muskelrelaxans mit und ohne 2,5 mg Prednisolon, nach i.v. und i.m. Applikation von jeweils 25 mg Methylenprednisolonmonophosphat.



Mittelwerte der Eosinophilen von zehn Versuchspersonen eines nicht ausgewählten Kollektivs vor und 4, 8 sowie 24 Stunden nach oraler und rectaler Gabe von jeweils 25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat und oraler Applikation von 15 mg und 1,5 mg Dexamethasonnatriumhemisulfat.



Mittelwerte der Eosinophilen von zehn Versuchspersonen eines nicht ausgewählten Kollektivs vor und 4, 8 sowie 24 Stunden nach oraler Applikation von 4 mg Paramethason, 1,5 mg und 4,5 mg 6α-Fluorprednisolon.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1-Phenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin 200 mg, Phenylpropylcarbamat 300 mg, 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon-(5) 400 mg, ein Muskelrelaxans, führte nach oraler Applikation weder allein noch bei zusätzlicher Anwendung von 2,5 mg Prednisolon zu einem signifikanten eosinopenischen Effekt.

25 mg 16-Methylenprednisolonmonophosphat zeigten nach intravenöser, rectaler, oraler und intramuskulärer Applikation statistisch gesicherte eosinopenische Effekte. Während nach intravenöser und rectaler Anwendung der Maximaleffekt nach 4 Stunden eingetreten war, kam es nach oraler und intramuskulärer Applikation erst nach 8 Stunden zum tiefsten Eosinophilenwert.

Dexamethasonnatriumhemisulfat bewirkte nach oraler Gabe von 1,5 und 15 mg eine protrahierte Eosinophilendepression, wodurch sich bei diesem Test gewisse Hinweise für einen Depoteffekt ergaben.

Ähnlich hatte Paramethason einen protrahierten eosinopenischen Effekt, während 6α-Fluorprednisolon nach oraler Gabe seinen Maximaleffekt nach 4 Stunden hatte. Die Eosinopenie war bei 6α-Fluorprednisolon deutlich stärker als beim Paramethason.

Sämtliche Teste wurden mit je zehn Versuchspersonen eines nicht ausgewählten Kollektivs vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des t-Testes.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Hallmann, L., Klin. Chemie u. Mikroskopie, Thieme, 7. Auflage 423, 426 (1955)

(2) Raith. L., Karl, H.J., Klin. Wschr. 6, 300 - 301, (1966)

(3) Kersten, H. u. Staudinger, H.J., Klin. Wschr. 34, 523 - 525 (1966)

(4) Kersten, H. u. Staudinger, H.J., Z. Rheumaforsch. 16, 259 - 265 (1957)

(5) Witte, S., Schricker, Th., Klin. Lab. Diagn. herausgegeb. von N. Henning, Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 138 (1959)

(6) Zicha, L. und Nagell, I., Arzneim.-Forsch. 14, 1000, (1964)

(7) Zicha, L., Therapie der Gegenwart 100, 231, (1961)

(8) Zicha, L., Scheiffahrt, F., Engelhardt, M., Bergner, D., Vortrag u. Acta Endocrinol. Congr. Genf 3.-7. VII. 1962

(9) Zicha, L., Scheiffahrt, F., Grau, E., Arzneim.-Forsch. 11, 606, (1961)

(10) Zicha, L., Scheiffahrt, F., Reiche, H., Arzneim.-Forsch. 15, 64-69, (1965)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. N. Henning für die Übernahme des Referates zu danken.

Druck: Heidelberger Reprographie A. Grosch, Heidelberg